

На правах рукописи



Титова Юлия Алексеевна

**ХЕМО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИЙ ГАНЧА И БИДЖИНЕЛЛИ В
ПРИСУТСТВИИ
НАНОРАЗМЕРНЫХ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ И КРЕМНИЯ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург - 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук

Научный руководитель: **Федорова Ольга Васильевна**
кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Ким Дмитрий Гымнанович**
доктор химических наук, профессор ФГБОУ
ВПО «Южно-Уральский государственный
университет» (национальный исследовательский
университет), г. Челябинск, заведующий
кафедрой органической химии

Миронов Максим Анатольевич
кандидат химических наук,
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, доцент кафедры
технологии органического синтеза

Ведущая организация: **ФГБУН Институт органической и физической
химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного
центра Российской академии наук, г. Казань**

Защита состоится «16» декабря 2013 г. в 15.00 на заседании диссертационного
совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н.Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,
третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский
федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан «__» ноября 2013 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Т.А. Поспелова

Актуальность работы. Мультикомпонентные реакции Ганча и Биджинелли привлекают большой интерес химиков-синтетиков, так как позволяют получать биологически активные 4-арилзамещенные дигидропиридины и дигидропиримидины из доступных реагентов. Лекарственные препараты на основе этих соединений обладают кардиотропным, противовирусным, противотуберкулезным действием и успешно применяются в медицинской практике.

Существуют две важные задачи при синтезе продуктов реакций Ганча и Биджинелли. Во-первых, это разработка высокоселективных одnoreакторных методов синтеза нифедипина и его аналогов, поскольку существующие методики предлагают либо постадийный метод синтеза, либо использование дорогих нерегенерируемых катализаторов и жестких условий. Во-вторых, получение энантиомерно чистых 4-арилзамещенных дигидропиридинов и дигидропиримидинов, так как биологическая активность их энантиомеров различна.

Из литературы было известно, что оксиды металлов и кремния за счет развитой удельной поверхности и наличия активных центров различной природы и силы позволяют регулировать скорость и направление протекания химических реакций. Однако они были мало исследованы в отношении мультикомпонентных реакций. К началу настоящей работы имелась единственная публикация по использованию массивного оксида алюминия в синтезе рацемического дигидропиримидинона. Наноразмерные оксиды (нанооксиды) совершенно не использовались в реакциях Ганча и Биджинелли (в том числе асимметрических).

Таким образом, разработка каталитической системы на основе нанооксидов металлов и кремния, позволяющей влиять на хемо- и стереоселективность реакций Ганча и Биджинелли, является актуальной и перспективной задачей.

Целью работы являлось изучение влияния наноразмерных оксидов металлов и кремния на хемо- и стереоселективность реакций получения 4-арилзамещенных дигидропиридинов и дигидропиримидинов.

Научная новизна. Впервые показано, что нанооксиды металлов повышают хемоселективность реакций Ганча, Кневенагеля и Биджинелли, что обусловлено активацией исходных реагентов, а также интермедиатов исследуемых реакций на активных центрах поверхности нанооксидов. Выявлена особенность протекания реакции Биджинелли в присутствии нанооксидов: в зависимости от температуры реакционной среды наряду с общепринятым путем (через *N*-ацилиминиевый ион), реакция протекает и по карбокатионному пути.

Впервые показано, что наноразмерные оксиды металлов и кремния являются инструментом, влияющим на стереокаталитическую активность хиральных индукторов в реакциях Ганча и Биджинелли. Причем степень влияния, помимо структуры хирального индуктора, зависит от природы и порядка загрузки нанооксида.

Практическая значимость. Разработаны новые методы синтеза лекарственных препаратов: нифедипин с выходом 87% (однореакторный метод), нитрендипин рацемат с выходом 96 - 98% (общепринятый постадийный метод); халконов – интермедиатов синтеза нитрендипина и фелодипина с выходом 94 - 96%. От известных методик их отличают мягкие условия реакции, а также высокий выход и простота выделения продукта. При этом катализатор может быть использован многократно без потери активности. Применение нанооксида алюминия позволило получить нитрендипин с выходом 61% четырехкомпонентным методом, который ранее для несимметричных 4-арилзамещенных дигидропиридинов не использовался.

Разработан подход к неопisanному ранее стереоселективному синтезу нитрендипина. Найдены гетерогенные катализаторы (наноразмерные $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$, $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$) одновременно увеличивающие хемо- и стереоселективность реакции Биджинелли (на примере этилового эфира 6-метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты – модельного соединения в ряду дигидропиримидиновых лекарственных препаратов). Совместное использование наноразмерного оксида $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ и трифторацетата (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролил-(*S*)-1-фенилэтиламина позволило одновременно увеличить выход на 63% (до 92%) и энантиомерный избыток (*ee*) реакции на 27% (до 66%). При использовании $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ достигнуто максимальное увеличение *ee* до 72%.

Проведенное систематическое исследование может служить основой для усовершенствования технологий получения кардиотропных препаратов: нифедипин, нитрендипин рацемат, фелодипин, а также разработки методов асимметрического синтеза лекарственных препаратов из класса замещенных дигидропиридинов и дигидропиримидинов.

Апробация работы и публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в научных журналах, 2 статьи в сборниках, 12 тезисов докладов. Материалы исследований доложены и обсуждены на Молодежных конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2008; Иваново, 2009); Ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009); IV International Conference on Multi Component Reactions and related chemistry (Ekaterinburg, 2009); VIII International Conference on Mechanisms of Catalytic Reactions (Novosibirsk, 2009); II Всероссийской

школе-конференции молодых ученых «Функциональные наноматериалы в катализе и энергетике» (Екатеринбург, 2010); International symposium on Advanced Sciences in Organic Synthesis (Ukraine, Crimea, 2010); Второй международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); V International Conference on Multi-Component Reactions and related chemistry (Hangzhou, China, 2011); III International research and practice conference “European Science and Technology” (Munich, Germany, 2012); IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой по органической химии (Уфа, 2013); 10th Congress on catalysis applied to fine chemicals (Turku, Finland, 2013).

Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (№ 12-П-234-2003), РФФИ (гранты № 12-03-90039Бел_а, 10-03-90026-Бел_а, 12-03-31614_мол_а, 13-03-12188-офи_м), ведущей научной школы (грант № НШ-5505.2012.3), а также Корейского исследовательского института атомной энергии (контракт 01/06).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим объемом 148 страниц состоит из введения, литературного обзора, исследований автора, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Работа содержит 210 ссылок на литературные источники, 20 таблиц и 26 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре (глава 1) проведен анализ имеющихся сведений по применению (нано)оксидов металлов в качестве катализаторов тонкого органического синтеза. Рассмотрена их роль в механизмах описанных реакций.

Глава 2. Результаты и обсуждение

2.1 Характеристика наноразмерных оксидов металлов и элементов

В качестве катализаторов в реакциях Ганча и Биджинелли были исследованы следующие наноразмерные оксиды металлов и элементов (далее «нанооксиды»): CuO, Al₂O₃, MgO, NiO, TiO₂, ZrO₂, SiO₂, TiO₂-SiO₂, ZrO₂-SiO₂. Данные оксиды выбраны на основании литературного обзора как наиболее известные и перспективные гетерогенные катализаторы различных органических реакций (в частности реакций с участием карбонильных соединений). Ожидалось, что при переходе к двойным нанооксидам SiO₂-TiO₂, SiO₂-ZrO₂ появление связей типа Ti-O-Si, Zr-O-Si, может обеспечить более высокую электроно-акцепторную способность атомов металла (элемента) и, как следствие, более высокую каталитическую активность нанооксида.

Нанооксиды CuO, Al₂O₃, NiO синтезированы газофазным методом в лаборатории прикладного магнетизма Института физики металлов УрО РАН. Размер частиц ($d_{\text{ч}}$) исследуемых нанооксидов лежит в интервале 40-80 нм, удельная поверхность ($S_{\text{уд}}$) составляет 20 – 70 м²/г. Нанооксиды TiO₂-SiO₂, MgO, TiO₂, SiO₂ ($d_{\text{ч}}$ = 20-60 нм, $S_{\text{уд}}$ = 300 – 650 м²/г) синтезированы золь-гель методом на кафедре химии, технологии электрохимических производств и материалов электронной техники факультета химической технологии и техники Белорусского технологического университета. Нанооксиды ZrO₂, ZrO₂-SiO₂ ($d_{\text{ч}}$ = 20-50 нм, $S_{\text{уд}}$ = 25 м²/г), содержащие адсорбированные на поверхности ионы Cl⁻ ~ 4 at%, синтезированы золь-гель методом в лаборатории физико-химических методов исследования дисперсных систем химического факультета Южно-Уральского государственного университета.

Исследование ИК-спектров одинарных и двойных нанооксидов¹ (CuO, Al₂O₃, MgO, TiO₂, TiO₂-SiO₂) показало, что, так же как и в массивных оксидах², активными центрами их поверхности являются атомы металла (элемента), окруженные атомами кислорода ($\nu\text{Э-O}$), свободные гидроксильные группы (νOH), молекулы координированной воды (νOH , $\delta\text{H}_2\text{O}$), а также атомы кислорода карбоксильных групп гидроксикарбоната металла (элемента) ($\nu\text{O-C-O}$), который образуется при адсорбции углекислого газа из воздуха.

Таблица 1. Данные ИК-спектров наноразмерных оксидов (см⁻¹)

Нанооксид	$\nu\text{Э-O}$	$\delta\text{H}_2\text{O}$	νOH	$\nu\text{O-C-O}$
Al ₂ O ₃	720	1640-1620	3460	1450
CuO	598	1630	3400	1470
MgO	635	1643	3614	1486
TiO ₂	860	1638	3266	1436
TiO ₂ -SiO ₂	1040, 795, 440	1634	3220, 940	1435
ZrO ₂ -SiO ₂	970	1633	3365	1380, 1550
SiO ₂	440, 2072	1630	3413, 3745	1393, 1454

При этом Льюисовскими кислотными центрами являются положительно заряженные атомы металла (элемента), а Бренстедовскими кислотными центрами атомы водорода OH-групп. Бренстедовские основные центры представлены атомами кислорода нанооксида и карбоксильных групп.

2.2 Изучение реакции Ганча в условиях гетерогенного катализа

2.2.1 Оптимизация метода получения продуктов Ганча

Исследование реакции Ганча было начато с получения нифедипина **4в** и некоторых

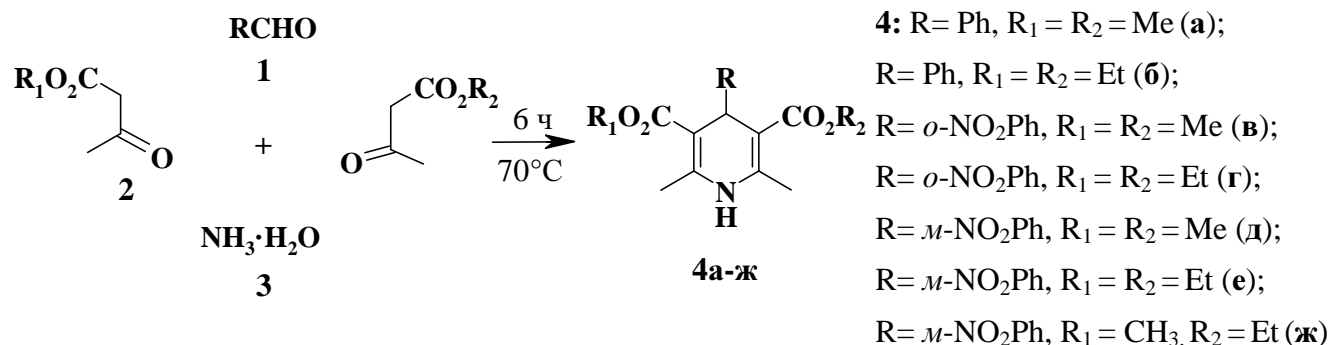
¹ Работа выполнена совместно с н.с., к.х.н. Коряковой О.В. и н.с. Харчук В.Г. Автор выражает благодарность за сотрудничество.

² Davydov A. A. Molecular spectroscopy of oxide catalyst surfaces, Wiley, England, 2003.

его аналогов **4а-4д** в отсутствии органического растворителя в соответствии с требованиями «зеленой химии» (схема 1).

Показано, что использование ароматических альдегидов и 25%-ого водного раствора аммиака в качестве реагента, катализатора и растворителя приводит к невысоким выходам целевых продуктов (20-57%). Следовательно, имеется необходимость оптимизации условий реакции. Показано, что увеличение температуры смещает равновесие в сторону образования целевых продуктов реакции (табл.2, № 1-3).

Схема 1



С другой стороны, при температурах выше 70°C в качестве побочного продукта в реакционной смеси образуется циклогексанон **5** (схема 2).

Схема 2

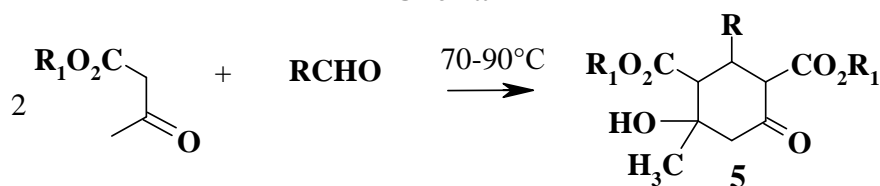


Таблица 2. Результаты оптимизации синтеза нифедипина **4в**

№	Температура, °С	Нанооксид, 10 мол %	Порядок загрузки реагентов*	Соотношение реагентов (альдегид : АУЭ : аммиак)	Выход, %
1	25	Без н/о	Обычный	1:2:1	17
2	45	Без н/о	Обычный	1:2:1	28
3	70	Без н/о	Обычный	1:2:1	57
4	45	Al ₂ O ₃ массивный	Обычный	1:2:1	24
5	45	Al ₂ O ₃	Обычный	1:2:1	57
6	45	MgO	Обычный	1:2:1	10
7	45	Без н/о	Измененный	1:2:1	32
8	45	Al ₂ O ₃	Измененный	1:2:1	42
9	45	Без н/о	Измененный	1:2:2	24
10	45	Al ₂ O ₃	Измененный	1:2:2	32
11	45	Без н/о	Измененный	1:3:2	53
12	45	Al₂O₃	Измененный	1:3:2	87

*Порядок загрузки реагентов: обычный – альдегид смешивали с эфиром ацетоуксусной кислоты, затем добавляли аммиак; измененный - эфир ацетоуксусной кислоты смешивали с аммиаком, затем через 30 мин добавляли альдегид.

При проведении синтеза в присутствии наноразмерного Al_2O_3 выход целевого продукта **4в** существенно возрастает (табл.2, № 5). Изменение общепринятого порядка загрузки реагентов (см. сноску к таблице 2) смещает равновесие в сторону образования целевого продукта реакции (табл.2, № 7,8), а также способствует уменьшению количества побочных продуктов в реакционной массе.

Показано, что избыток как аммиака, так и эфира β -кетокислоты приводит к увеличению выхода целевого продукта более чем в 2 раза. Наилучший результат достигнут при одновременном избытке аммиака и эфира β -кетокислоты (табл.2, № 12).

При четырехкомпонентном синтезе нитрендипина **4ж** в аналогичных условиях (45°C , Al_2O_3 наноразмерный) выход продукта составил 61%, тогда как в отсутствие наноксида алюминия реакция сопровождалась образованием большого количества побочных продуктов, а выход целевого продукта по данным ЯМР¹H спектроскопии составлял только 4%. Методики четырехкомпонентного синтеза нитрендипина в литературе не описаны.

Для выяснения причин ускорения реакции Ганча в присутствии наноксидов были исследованы процессы сорбции реагентов и некоторых интермедиатов этой реакции на поверхности массивных и наноразмерных оксидов алюминия и меди методом ИК спектроскопии⁴.

При сорбции *орто*- и *мета*-нитробензальдегидов на массивном оксиде алюминия (соотношение сорбент : сорбат = 3 : 1) в ИК спектрах наблюдались полосы колебаний групп, относящихся к исходным альдегидам, но изменение соотношения сорбент : сорбат до 9 : 1 приводило к появлению полос поглощения, относящихся только к сорбированным альдегидам. В то же время на поверхности наноксида алюминия при соотношении сорбент : сорбат = 3 : 1 происходила полная сорбция указанных альдегидов. Полученные результаты можно объяснить увеличением сорбционной способности наноразмерного оксида металла по сравнению с массивным образцом.

Показано, что сорбция бензальдегидов на поверхности наноксидов осуществляется путем координации атомов кислорода карбонильной группы бензальдегида на атомах металла (рис.1). На это указывает смещение полос валентных колебаний карбонильной группы бензальдегидов и полосы колебаний связи М–О в низкочастотную область на 100 см^{-1} и более. При этом предполагается увеличение

⁴ Работа выполнена совместно с н.с., к.х.н. Коряковой О.В. и м.н.с. Валовой М.С. Автор выражает благодарность за сотрудничество.

положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы бензальдегида, что может приводить к его активации.

Аналогичная активация реакционных центров при сорбции продемонстрирована также для ацетоуксусного эфира, аммиака и интермедиатов реакции – халкона **6** и енамина **7** (рис. 2а,б).

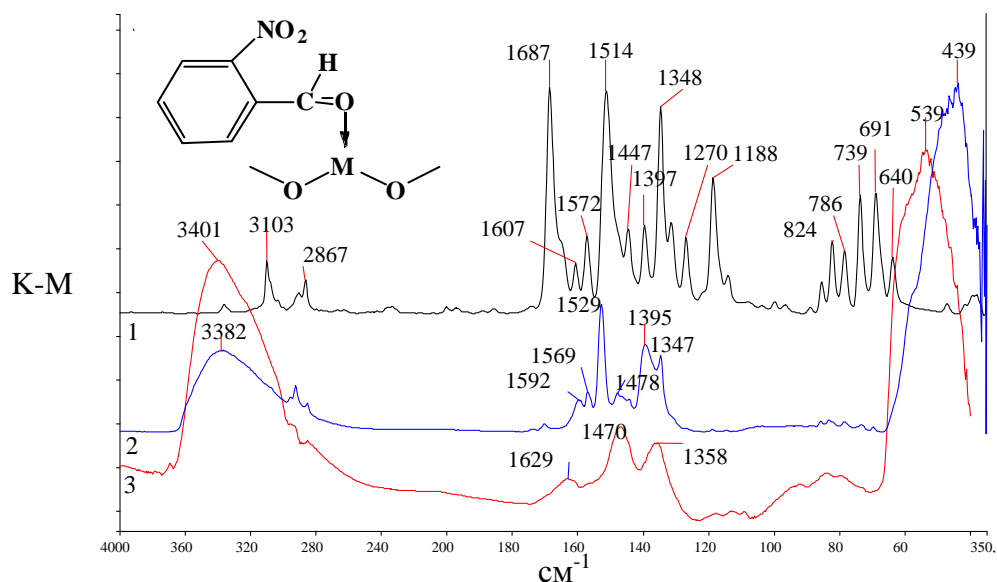


Рис. 1. ИК спектр: 1 – *орто*-нитробензальдегид, 2 – *орто*-нитробензальдегид, сорбированный на наноксиде меди, 3 – наноксид меди.

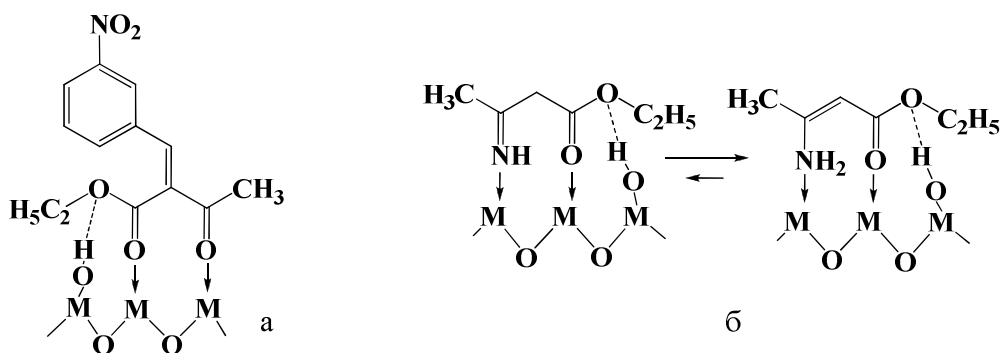


Рис. 2. Предположительная координация на поверхности наноксида металла:

а – халкона **6**, б - енамина **7**.

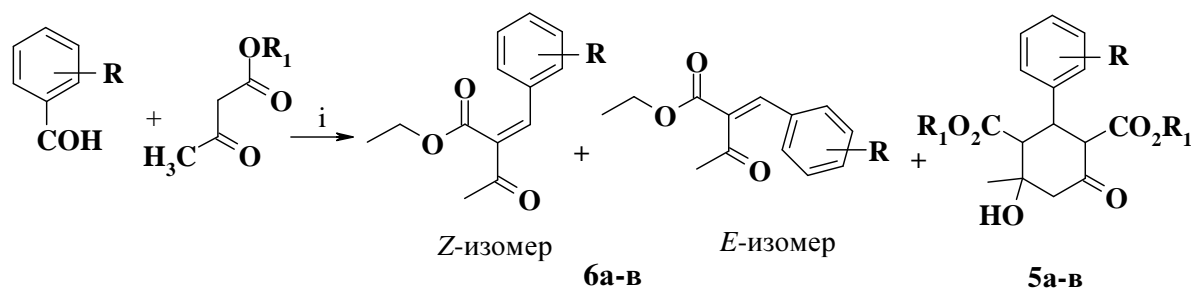
2.2.2 Оптимизация условий получения ключевых интермедиатов реакции Ганча

Было проведено исследование влияния наноразмерных оксидов металлов на синтез бензилиденовых интермедиатов **6а-в** (реакция Кневенагеля, схема 3).

Установлено, что в условиях гетерогенного катализа основным побочным продуктом данной реакции является циклогексанон **5а-в** (выход до 46% в зависимости от условий реакции).

Был проведен синтез халкона **6a** с наноксидами CuO, Al₂O₃, NiO, MgO. Для сравнения исследованы каталитические свойства массивных оксидов алюминия и магния. Установлено, что наноразмерные оксиды металлов являются более эффективными катализаторами реакции Кневенагеля по сравнению с массивными оксидами. Лучший результат показал наноксид алюминия (выход продукта 89%). Обнаружилось, что в его присутствии всегда в избытке образуется Z-изомер халкона **6a**, который был выделен и охарактеризован методами РСА и ЯМР¹H спектроскопии.

Схема 3



5, 6: R=3-NO₂, R₁=Et (**a**); R=2,3-Cl, R₁=Et (**б**); R=2-NO₂, R₁=i-Bu (**в**).

i: Катализатор: морфолин, пиридин, анабазин, CH₃COOH, HCl;

Наноксид: CuO, Al₂O₃, NiO, MgO, TiO₂-SiO₂;

Растворитель: CH₃CN, CH₃OH, CH₂Cl₂, C₆H₆, H₂O, ДМФА, ТГФ;

Температура: 20-60°C; Продолжительность: 20-40 ч.

Таблица 3. Характеристичные сигналы протонов соединений **5a, 6a** в спектрах ЯМР ¹H в ДМСО-d₆

Соединение	Сигналы протонов δ, м.д.			
	-CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	-CH-	-Me
5a	3.83, 3.94 м	0.87, 0.98 т	C(2) 4.19 д, C(3) 4.08 т, C(4) 3.53 д, C(6) 2.44, 3.03 д	1.33 с
6a	4.30 к	Z-изомер 1.23 т E-изомер 1.30 т	Z-изомер 7.99 с E-изомер 7.80 с	Z-изомер 2.49 с E-изомер 2.40 с

Также исследовано влияние растворителя, катализатора, температуры и времени протекания процесса (см. схему 3) на синтез халкона **6a**. Оптимальными условиями для его получения (выход 96%) являются: катализаторы – морфолин (10 мол %), наноксид алюминия (10 мол %), температура реакции 40°C, растворитель – ацетонитрил, продолжительность нагревания 20 часов.

На примере получения халкона **6a** была исследована возможность рециклизации наноразмерного оксида алюминия. По завершении реакции наноксид был выделен из реакционной массы центрифугированием, промыт органическими растворителями и высушен, после чего вновь использован в качестве катализатора реакции Кневенагеля. Дополнительной активации наноксида не проводилось. Анализ ЯМР ¹H спектров реакционных смесей показал, что выходы продукта **6a** после первого, второго и третьего раза использования наноксида составили 89%, 84% и 89%, соответственно.

Была исследована возможность получения в аналогичных условиях соединений **6б** и **6в** – ключевых интермедиатов в синтезе лекарственных препаратов фелодипин и нисолдипин. Оказалось, что при проведении реакций в описанных выше условиях уже при температуре 40°C в качестве доминирующего продукта с выходом 75-85% образуется соответствующий циклогексанон **5б,в**. Снижение температуры процесса до 22-25°C позволило в случае соединения **6б** достичь высокой селективности процесса, так как в ЯМР ^1H спектрах реакционной массы наблюдались сигналы только целевого халкона **6б** (препаративный выход 94%). При этом соотношение *E* и *Z*- изомеров составляет 1.0:2.4. В случае же соединения **6в** при температуре процесса 22-25°C удалось выделить целевой халкон с выходом 53%. По данным ЯМР ^1H спектроскопии реакционная масса на ряду с целевым халконом содержит 5% циклогексанона и исходные реагенты. Соотношение *E* и *Z*- изомеров составило 1.0:3.8. При увеличении продолжительности реакции выход продукта не изменился.

Таким образом, нами показано, что наноксид алюминия является эффективным катализатором реакции Кневенагеля, что, в свою очередь, еще раз подтверждает его способность увеличивать хемоселективность синтеза Ганча.

2.2.3 Изучение влияния наноксидов металлов на стереоселективность синтеза Ганча

Так как публикации по асимметрическому синтезу Ганча практически отсутствуют, был проведен литературный обзор по аналогичным реакциям (Биджинелли, Михаэля, Манниха и др.). Выделены следующие перспективные типы хиральных индукторов: производные *D*-хинина, производные *L*-пролина, производные бинафтил гидрофосфата. Важно отметить, что по литературным данным высокую каталитическую активность в реакции Биджинелли и родственных процессах проявляют только сложно модифицированные производные вышеперечисленных соединений. Сами же *D*-хинин, *L*-пролин и 1,1'-бинафтил-2,2'-диил-гидрофосфат без каких-либо добавок дают или очень низкий энантиомерный избыток, или совсем не влияют на стереоселективность вышеперечисленных реакций.

Как было показано выше, наноксиды увеличивают хемоселективность синтеза Ганча. Поэтому следующим шагом стало изучение влияния наноксидов на стереоселективность реакции получения нитрендипина **4ж** в присутствии хиральных индукторов.

Так как асимметрический центр молекулы нитрендипина формируется при взаимодействии халкона **6а** и енамина **7**, то, для исключения образования побочных

продуктов **4д,е** и облегчения анализа соотношения энантиомеров, стереоселективный синтез выполнялся двухкомпонентно (схема 4, условия реакции см. табл. 5). Однако даже при двухкомпонентном методе синтеза **4ж** наблюдалось образование гомологов **4д,е**, что можно объяснить частичным превращением халкона **6а** и енамина **7** в исходные β -кетозэфиры. Для начала в качестве хиральных индукторов были выбраны коммерчески доступные: *D*-хинин, *D*-цинхонидин и *L*-пролин. Их использование без нанooksида не повлияло на стереоселективность реакции Ганча. Однако в присутствии наноразмерного оксида металла *D*-хинин и *D*-цинхонидин увеличили соотношение между энантиомерами в пользу (*S*)-изомера до 14% (таблица 5).

Схема 4

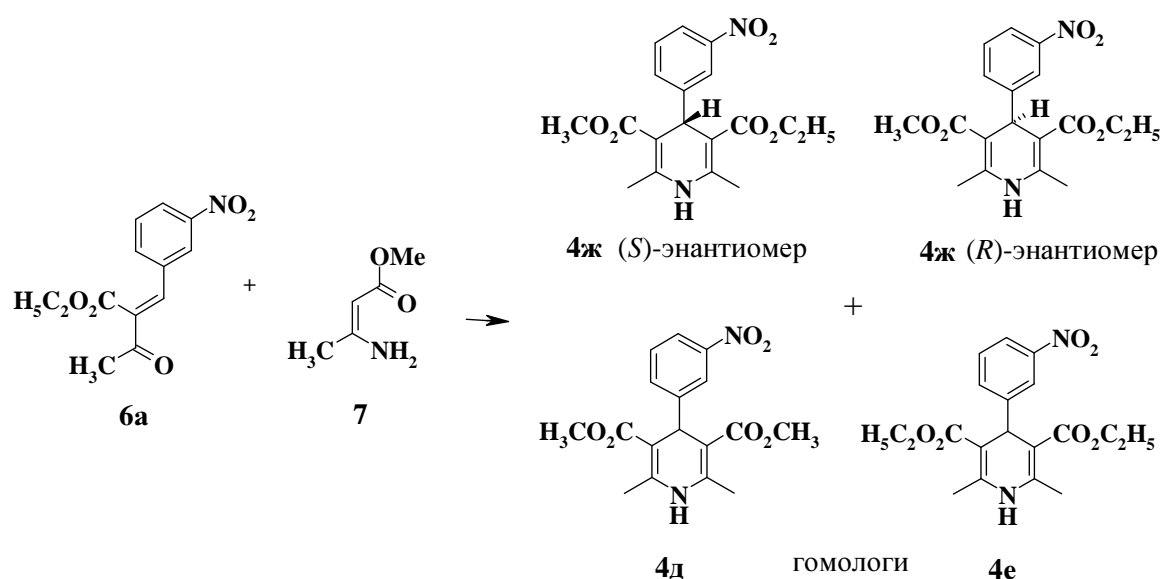


Таблица 4. Характеристичные сигналы протонов соединений **6а**, **7** и **4 д-ж** в спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6

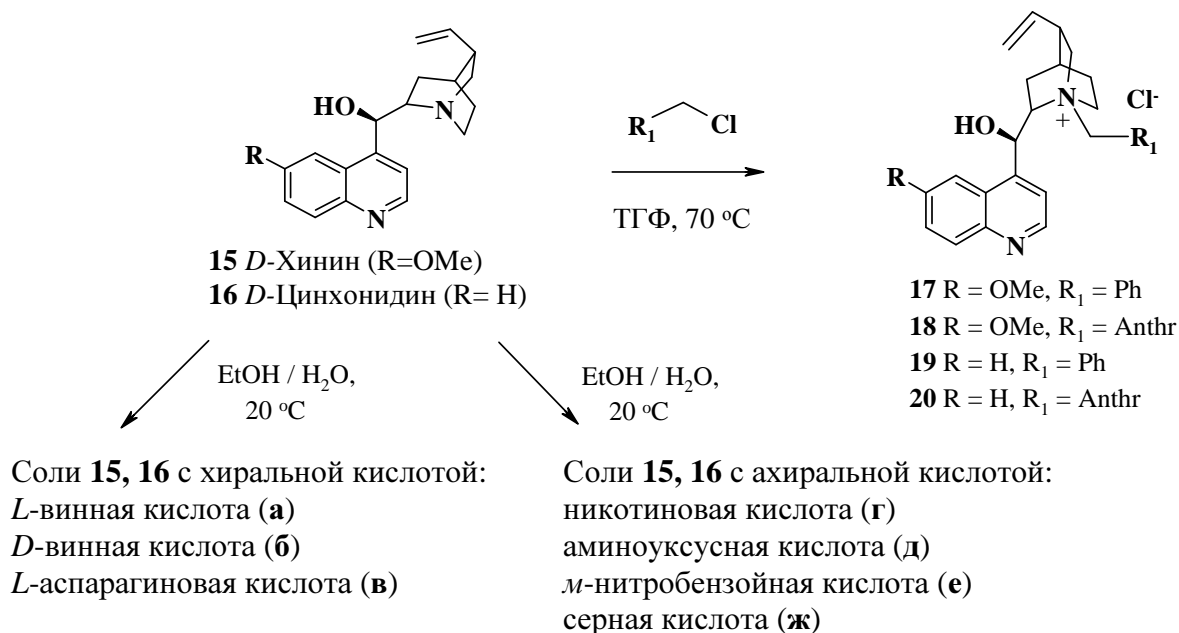
Соединение	Сигналы протонов δ , м.д.			
	-CH-	-Me	-NH	-NH ₂
6а	<i>Z</i> -изомер 7.99 с <i>E</i> -изомер 7.80 с	<i>Z</i> -изомер 2.49 с <i>E</i> -изомер 2.40 с	-	-
7	4.30 с	1.81 с	-	6.99 уш. с, 7.71 уш. с
4е	4.99 с	2.29 с	9.08 с	-
4д	4.97 с	2.28 с	9.00 с	-
4ж	4.98 с	2.29 с	9.04 с	-

Далее была проведена простейшая модификация лучших индукторов – синтезированы соли *D*-хинина и *D*-цинхонидина с различными кислотами: ахиральными и хиральными (схема 5).

Их использование в качестве хиральных индукторов позволило увеличить энантиомерный избыток в синтезе нитрендипина **4ж** более чем на 30%. Следует отметить, что хиральные индукторы на основе хинина (в особенности соли **15а,г**) проявили высокую хемоселективность, так как в их присутствии практически

отсутствовали симметричные гомологи нитрендипина **4д,е**. Например, в присутствии соли хинина с никотиновой кислотой **15г** и Al_2O_3 выход нитрендипина составил 98%.

Схема 5



В итоге исследовано большое количество комбинаций нанooksидов и хиральных индукторов при использовании различных растворителей и температур. Лучшие результаты представлены в таблице 5. Энергичное перемешивание оказалось чрезвычайно важным фактором, влияющим на стереоселективность.

Соотношение энантиомеров определяли методом ВЭЖХ (тандемная система⁵ из двух колонок ахиральной «LiChrospher» для разделения гомологов и хиральной «Chiralpak AD» для разделения энантиомеров, гексан–изопропиловый спирт, 19:1). Абсолютную конфигурацию энантиомеров соединения **4ж** определяли путем сравнения величины оптического вращения раствора кристалла *S*-энантиомера с литературными данными. При проведении синтеза **4ж** в присутствии *L*-винной кислоты и нанooksида меди призмы *S*-энантиомера были отделены от иглообразных кристаллов смеси энантиомеров.

Лучшим катализатором для стереоселективного синтеза Ганча оказался наноразмерный Al_2O_3 , а лучшим хиральным индуктором – замещенный *D*-цинхонидин **19**. Стоит отметить, что наноразмерный MgO в сочетании с *D*-хинином и его солями показал прекрасную хемоселективность (табл. 5, № 1,3). Учитывая мягкие условия синтеза, подобные каталитические системы можно рекомендовать для практического применения.

⁵ Тандемная система разработана к.х.н., с.н.с. Гришаковым А.Н. под руководством д.х.н., проф., зав. лаб. Краснова В.П. (лаборатория асимметрического синтеза ИОС УрО РАН). Автор выражает благодарность за сотрудничество.

Таблица 5. Лучшие результаты энантиоселективного синтеза соединения **4ж**

№	Нанооксид, 10 мол %	Хиральный индуктор, 10 мол %	Растворитель/ t, °C	Выход*, %	Ee, %
1	MgO	15	ДМФА / 20	95	7(<i>S</i>)
2	MgO	16	Метанол / 50	22	14(<i>S</i>)
3	MgO	15г	ДМФА / 20	98	11(<i>S</i>)
4	MgO	15ж	ДМФА / -20	63	18(<i>S</i>)
5	Без н/о	19	Ацетонитрил /20	40	7(<i>S</i>)
6	MgO	19	Ацетонитрил /20	50	28(<i>S</i>)
7	Al ₂ O ₃	19	ДМФА / 20	43	33(<i>S</i>)
8	Al₂O₃	19	Ацетонитрил /20	56	37(<i>S</i>)

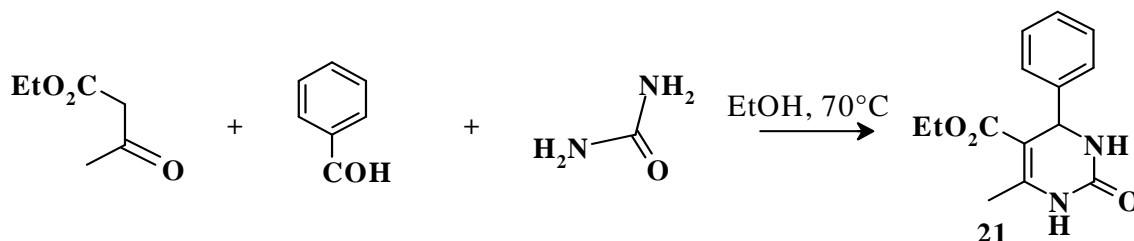
*Выход по данным спектров ЯМР ¹H

Таким образом, *D*-хинин, *D*-цинхонидин, а также их простейшие производные в присутствии наноразмерных оксидов алюминия или магния приобретают стереокаталитическую активность в синтезе Ганча.

2.3 Изучение реакции Биджинелли в условиях гетерогенного катализа

2.3.1 Влияние нанооксидов на хемоселективность реакции Биджинелли

Для изучения влияния нанооксидов на стереоселективность реакции Биджинелли (схема 6), в качестве подготовительного шага требовалось исследовать влияние нанооксидов на хемоселективность данной реакции.

Схема 6

Поскольку природа поверхности существенно влияет на каталитические свойства нанооксида, мы изучили синтез рацемического дигидропиримидинона **21** на различных нанооксидах. Полученные результаты приведены в таблице 6. В ней содержатся также данные о сравнительной каталитической активности наноразмерных и массивных оксидов.

Выход целевого продукта **21** на массивных оксидах в 1,5–1,7 раза меньше, чем на наноразмерных (табл. 6, № 6,7 и № 9,10). Отмечено, что в условиях гетерогенного катализа реакция Биджинелли замедляется в сравнении с классическим катализом кислотой (табл. 2, № 2,4). Однако увеличение времени проведения реакции до 15-20 ч позволяет получить продукт **21** с 87 % выходом. Лучшие результаты получены при использовании наноразмерного Al₂O₃, при этом достигается и более высокая селективность (табл. 6, № 6).

Таблица 6. Влияние природы катализатора на выход рацемического дигидропиримидинона **21** в EtOH при 70°C

№	Катализатор, 10 мол %	Время, ч	Выход, %
1	-	10	32
2	HCl	3	78
3	HCl	10	86
4	Al ₂ O ₃	3	31
5	Al ₂ O ₃	8	55
6	Al₂O₃	20	87
7	CuO	15	65
8	TiO ₂	20	74
9	Al ₂ O ₃ массивный	20	50
10	CuO массивный	20	43

Анализ спектров ЯМР ¹H реакционных масс показал, что среди продуктов реакции, катализируемой HCl, обнаруживается 5–10% неидентифицированных примесей, которые в присутствии наноксидов не образуются.

2.3.2 Исследование путей протекания реакции Биджинелли в присутствии наноксидов

Необычная стабилизация некоторых интермедиатов реакции в условиях гетерогенного катализа позволила нам путем анализа спектров ЯМР ¹H реакционных масс исследовать возможные пути протекания реакции Биджинелли в присутствии наноксидов.

В литературе описаны два возможных маршрута реакции Биджинелли (схема 7). Первый «карбокатионный механизм» через енон **6г** был предложен в работе⁶. Затем Каппе⁷ методом ЯМР доказал прохождение реакции Биджинелли через *N*-ацилиминиевый ионный интермедиат **24**.

Анализ ЯМР ¹H спектров реакционных масс (таблица 7) показал, что присутствие наноксида металла инициирует оба пути, так как в спектрах уже через 20-30 мин присутствуют сигналы как халкона **6г**, так и **26** (результат взаимодействия *N*-ацилиминиевого иона **24** с мочевиной). Однако дальнейший путь превращения интермедиатов в продукт существенно зависит от температуры реакционной среды. Так, при нагревании реакционной среды енон **6г** способен взаимодействовать с мочевиной с образованием продукта **21**, хотя скорость данного взаимодействия, по-видимому, значительно ниже скорости взаимодействия *N*-ацилиминиевого ионного интермедиата **24** с ацетоуксусным эфиром. При комнатной температуре, что предпочтительнее для стереоселективного синтеза, образования дигидропиримидинона **21** по

⁶ F. Sweet, J. Fissekis. *J.Amer.Chem.Soc.* 1973, 95, 8741-8749.

⁷ C.O. Kappe. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 7201-7204.

карбокатионному пути не наблюдается. Енон **6г** накапливается в реакционной массе в качестве побочного продукта, значительно снижая тем самым хемоселективность реакции. Поэтому в дальнейшей работе был изменен порядок прибавления реагентов. В синтезах, обобщенных в таблицах 8-11, первоначально смешивали альдегид, мочевины, хиральный индуктор, нанооксид, а затем через 30 мин добавляли ацетоуксусный эфир. Кроме того, в ЯМР ^1H спектрах реакционных смесей реакции Биджинелли были обнаружены сигналы протонов дигидропиридина **4б** (см. схему 1), т.е. в условиях гетерогенного катализа реакция Биджинелли сопровождается реакцией Ганча.

Схема 7

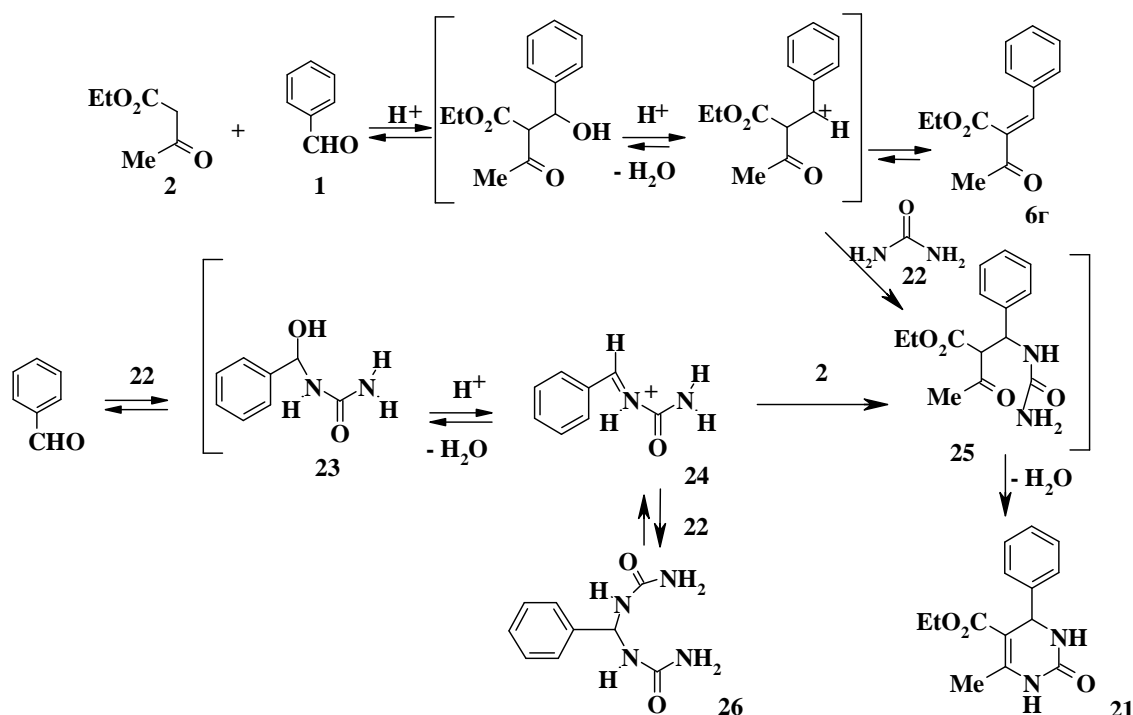


Таблица 7. Характеристичные сигналы протонов соединений **6г**, **21**, **22**, **26** в спектрах ЯМР ^1H в DMSO-d_6

Соединение	Сигналы протонов δ , м.д.			
	-CH-	-Me	-NH	-NH ₂
6г	<i>Z</i> -изомер 7.80 с <i>E</i> -изомер 7.64 с	<i>Z</i> -изомер 2.45 с <i>E</i> -изомер 2.35 с	-	-
21	5.14 д	2.25 с	7.75 с, 9.21 с	-
22	-	-	-	5.42 уш. с
26	6.12 т	-	6.71 д	5.67 уш.с

По литературным данным реакция Биджинелли, проводившаяся в условиях микроволнового облучения на силикагеле, приводила к образованию преимущественно продуктов реакции Ганча. Авторы объяснили этот факт разложением мочевины до аммиака под влиянием микроволнового облучения. Наши результаты позволяют предположить, что протекание реакции Ганча обусловлено не столько воздействием

микроволнового облучения, сколько свойствами поверхности гетерогенного катализатора. При использовании в качестве катализатора оксида титана, увеличение его концентрации в реакционной смеси (с 10 до 100 мол %) приводило к росту выхода дигидропиридина **46** (продукта реакции Ганча) со следовых количеств до 52%.

Адсорбцию компонентов реакции Биджинелли на наноксидах меди и алюминия изучали методом ИК спектроскопии. Координация бензальдегида с поверхностью наноксида металла, приводящая к его активации, описана в пункте 2.2.1. Предполагаемый способ координации мочевины и ацетоуксусного эфира представлен на рисунке 3.

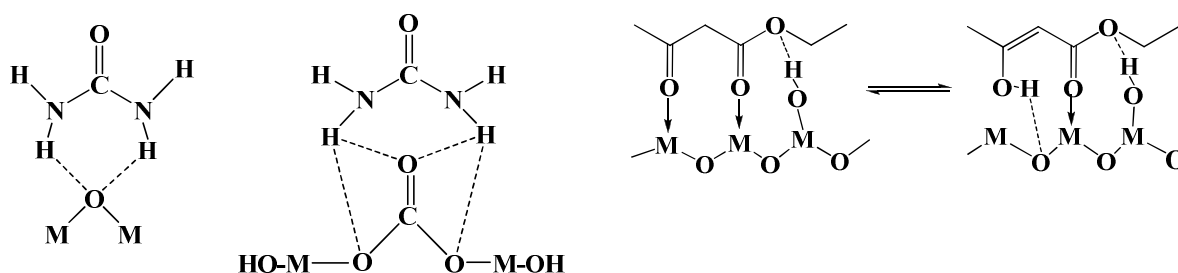


Рис.3. Взаимодействие мочевины и ацетоуксусного эфира с наноксидом

2.3.3 Изучение влияния наноразмерных оксидов металлов на стереоселективность синтеза Биджинелли

В присутствии «простых» коммерчески доступных хиральных индукторов

Исходя из анализа литературы, первоначально в качестве хиральных индукторов были исследованы *D*-хинин, *D*-цинхонидин, *L*-цинхонин, *L*-пролин и *L*-винная кислота. Данные хиральные индукторы сами по себе не повлияли на стереоселективность реакции Биджинелли. Однако совместное использование наноксида и хирального индуктора позволило изменить в некоторых экспериментах соотношение между энантиомерами более чем на 20% в пользу (*S*)-изомера. Лучшие результаты представлены в таблице 8.

При использовании в качестве хирального индуктора *L*-пролина, образования соединения **46** (продукта реакции Ганча) не наблюдается. Если хиральным индуктором является сульфат хинина, образуются следовые количества соединения **46** (по данным спектров ЯМР ^1H). В большинстве спектров ЯМР ^1H реакционных смесей, помимо сигналов протонов интермедиатов **6** и **26**, присутствуют только сигналы целевого продукта **21**. Это свидетельствует о высокой хемоселективности процесса в присутствии наноксида и хирального индуктора.

Таблица 8. Лучшие результаты энантиоселективного синтеза соединения **21** (температура 50 °С, время реакции 20 ч)

№	Наноразмерный оксид, 10 мол %	Хиральный индуктор, 10 мол %	Растворитель	Выход*, %	<i>Ee</i> , %
1	Al ₂ O ₃	Сульфат хинина 15ж	MeOH	56	18 (<i>S</i>)
2	NiO	Сульфат хинина 15ж	MeOH	53	22 (<i>S</i>)
3	NiO	<i>L</i> -пролин	MeOH	72	15 (<i>S</i>)
4	MgO	<i>L</i> -пролин	MeOH	62	17 (<i>S</i>)
5	MgO	<i>L</i>-пролин	H₂O	57	23 (<i>S</i>)

*Выход по данным спектров ЯМР ¹H

Соотношение энантиомеров определяли методом ВЭЖХ (YMC-Pack, Chiral-NEA-R, CH₃CN-H₂O, 35:65). Абсолютную конфигурацию энантиомеров соединения **21** определяли с использованием литературных данных.

Методом ИК спектроскопии показано, что при сорбции на поверхность нанooksида *L*-пролин теряет цвиттер-ионную форму, поскольку исчезает поглощение в области 2700-2300 см⁻¹ и полоса поглощения 1563 см⁻¹, ответственная за колебания связанной NH-группы. Карбоксильная группа взаимодействует с атомом металла на поверхности нанooksида, поскольку в спектрах сорбатов появляется полоса поглощения 1621 см⁻¹, характерная для карбоксилатов металлов.

Исходя из полученных нами и литературных данных, мы предположили переходное состояние в асимметрической реакции Биджинелли в присутствии *L*-пролина и нанooksида, приводящее к образованию преимущественно (*S*)-энантиомера (рис. 4).

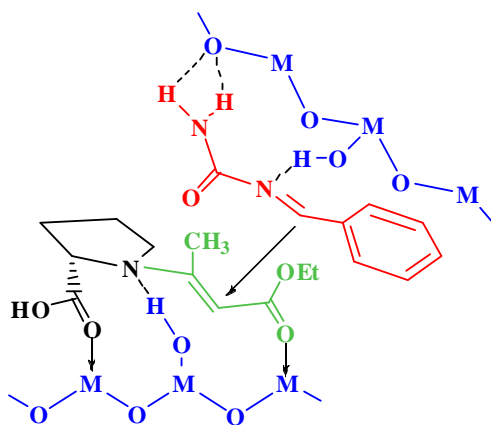


Рис. 4. Возможное переходное состояние в асимметрической реакции Биджинелли в присутствии *L*-пролина и нанooksида

Во-первых, при сорбции *L*-пролина на нанooksид происходит разрушение цвиттер-ионной структуры, следовательно, становится возможным образование хирального интермедиата с молекулой ацетоуксусного эфира. Возможна дополнительная активация атома азота пирролидинового цикла хирального индуктора протонами Бренстедовских кислотных центров поверхности нанooksида. Во-вторых, в структуре *L*-пролина отсутствуют

заместители, способные создать необходимые пространственные затруднения для

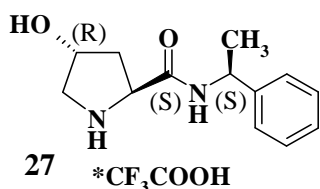
асимметрического протекания реакции. Добавление нанooksида частично компенсирует их отсутствие, координируя интермедиаты реакции на активных центрах поверхности (рис. 4). Именно этим мы объясняем появление энантиомерного избытка в реакции Биджинелли при добавлении нанooksида к неактивному *L*-пролину.

Таким образом, некоторые нанooksиды способны значительно повышать хемо-, а в присутствии простых коммерчески доступных хиральных индукторов и энантиоселективность реакции Биджинелли. Однако, для получения более высоких значений *ee* необходима целенаправленная модификация хиральных индукторов.

В присутствии производного 4-гидроксипролина

В качестве более перспективного хирального индуктора было выбрано производное 4-гидроксипролина **27**, имеющее, помимо координирующей гидроксигруппы, объемный фенильный заместитель, создающий дополнительные пространственные затруднения для асимметрического протекания реакции. При проведении реакции Биджинелли (в гомофазном варианте) соединение **27** (в виде соли с трифторуксусной кислотой) позволяет достичь *ee* 39%⁸. Добавление нанooksида позволило повысить стереокаталитическую активность соединения **27**⁹ в реакции Биджинелли и достичь значений *ee* 64-68% (табл. 9, № 5 и 9).

Таблица 9. Результаты стереоселективного синтеза соединения **21** (10 мол % **27**, ТГФ, 20 °С, 45 ч).



№	Нанooksид, 10 мол %	Выход, %	<i>Ee</i> , %
1	Без н/о	29	39(<i>R</i>)
2	Al ₂ O ₃	44	60(<i>R</i>)
3	Al ₂ O ₃ массивный	33	59(<i>R</i>)
4	TiO ₂	37	54(<i>R</i>)
5	SiO ₂	59	64(<i>R</i>)
6	SiO ₂ массивный	45	60(<i>R</i>)
7	ZrO ₂	5	-
8	TiO ₂ -SiO ₂ , ω _{TiO2} = 40%	23	39(<i>R</i>)
9	ZrO ₂ -SiO ₂ , ω _{ZrO2} = 50%	39	68(<i>R</i>)

Показано, что энантиомерный избыток реакции в условиях гетерогенного катализа зависит от природы нанooksида и растворителя, соотношения нанooksида и хирального индуктора, температуры, продолжительности реакции, а также от порядка прибавления реагентов. Лучший результат получен для наноразмерного оксида SiO₂ и двойного оксида ZrO₂-SiO₂ (табл. 9, № 5 и 9). Интересный факт был отмечен при оценке влияния размеров частиц оксидов на результат реакции. Массивные оксиды в меньшей степени повышают хемоселективность реакции в сравнении с нанooksидами, однако по влиянию

⁸ Xin J., Chang L., Hou Z. et al. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 3177–3181.

⁹ Производное 4-гидроксипролина синтезировано к.х.н., с.н.с. Вигоровым А.Ю. под руководством д.х.н., проф., зав. лаб. Краснова В.П. (лаборатория асимметрического синтеза ИОС УрО РАН). Автор выражает благодарность за сотрудничество.

на стереоселективность могут давать сравнимые результаты (табл. 9, № 2 и 3, 5 и 6). Это указывает на то, что роль нанooksида в процессах хемо- и стереоселективного синтеза различна. По-видимому, хиральный индуктор в отличие от реагентов и интермедиатов реакции не взаимодействует непосредственно с поверхностью нанooksида. В пользу этого свидетельствует отсутствие заметных изменений в ИК спектре соединения **27**, сорбированного на поверхность нанooksида.

Для максимально возможного увеличения энантиомерного избытка реакции без привлечения дополнительных сокатализаторов была проведена оптимизация условий синтеза дигидропиримидинона **21** в присутствии каталитической системы «ZrO₂-SiO₂-соединение **27**» (таблица 10).

Таблица 10. Оптимизация стереоселективного синтеза **21** в присутствии каталитической системы «ZrO₂-SiO₂-соединение **27**»

№	Н/о : 27 , мол %	Темпера- тура, °C	Продолжи- тельность, ч	Раство- ритель	Выход, %	<i>Ee</i> , %
1	10 ¹ : 10	20	45	ТГФ	39	68 (<i>R</i>)
2	10 ¹ : 10	66	45	ТГФ	98	59 (<i>R</i>)
3	10 ¹ : 50	20	45	ТГФ	98	52 (<i>R</i>)
4	50 ¹ : 10	20	45	ТГФ	40	69 (<i>R</i>)
5	10 ¹ : 10	20	120	ТГФ	98	60(<i>R</i>)
6	10 ² : 10	20	45	ТГФ	39	70 (<i>R</i>)
7	10³ : 10	20	45	ТГФ	44	72 (<i>R</i>)
8	10 ² : 10	20	45	ТГФ сухой	33	49 (<i>R</i>)
9	10 ² : 10	20	45	ТГФ – H ₂ O (1:1)	12	8 (<i>R</i>)

¹ Нанooksид добавляется с альдегидом и мочевиной; ² Нанooksид добавляется с АУЭ;

³ Нанooksид добавляется через 60 мин после АУЭ

Как видно из таблицы 10, увеличение температуры, продолжительности реакции и количества хирального индуктора приводит к резкому увеличению выхода продукта **21**, смещая при этом равновесие реакции в сторону образования рацемата (табл. 10, № 2,3,5). Интересный факт был выявлен при замене тетрагидрофурана квалификации «химически чистый» на безводный. Присутствие некоторого количества молекул воды в растворителе положительно влияет на стереоселективность реакции (табл. 10, № 1,8). По-видимому, молекулы активированной воды дают дополнительные активные центры при их сорбции на поверхность нанooksидов. Однако избыток воды в реакционной среде отрицательно сказывается как на хемо-, так и на стереоселективности реакции (табл. 10, № 9). Небольшого увеличения значений *ee* удалось достичь при загрузке нанooksида с последним из реагентов или через 1 ч после загрузки всех реагентов реакции (табл. 10, № 6,7). Этот факт также косвенно подтверждает отсутствие прямого

контакта хирального индуктора **27** с поверхностью нанooksида. При большей отсрочке загрузки нанooksида дальнейшего увеличения значения *ee* не наблюдалось. Более наглядно влияние порядка загрузки нанooksида продемонстрировано для TiO₂-SiO₂ (таблица 11). Активация поверхности нанooksидов молекулами воды подтверждается и для двойного оксида TiO₂-SiO₂ (табл. 11, № 2 и 3). Добавление TiO₂-SiO₂ после всех реагентов дает увеличение энантиомерного избытка на 27% (табл. 11, № 1 и 2).

Таблица 11. Оптимизация стереоселективного синтеза **21** в присутствии каталитической системы «TiO₂-SiO₂ - соединение **27**» (10 мол % **27**, 10 мол % TiO₂-SiO₂, ТГФ, 20 °С, 45 ч)

№	Растворитель	Порядок добавления нанooksида	Выход, %	<i>Ee</i> , %
1	ТГФ	А	23	39 (<i>R</i>)
2	ТГФ	Б	92	66 (<i>R</i>)
3	ТГФ сухой	Б	30	46 (<i>R</i>)

^А Нанooksид добавляется с альдегидом и мочевиной; ^Б Нанooksид добавляется через 60 мин после АУЭ

Этот факт может быть объяснен способом координации участников реакции на поверхности нанooksида. Предположительно координация *N*-ацилиминиевого интермедиата **24**, имеющего прохиральный центр, на поверхности нанooksида пространственно предпочтительнее для стереоселективного прохождения реакции, нежели координация всех участников реакции по отдельности (рис. 5).

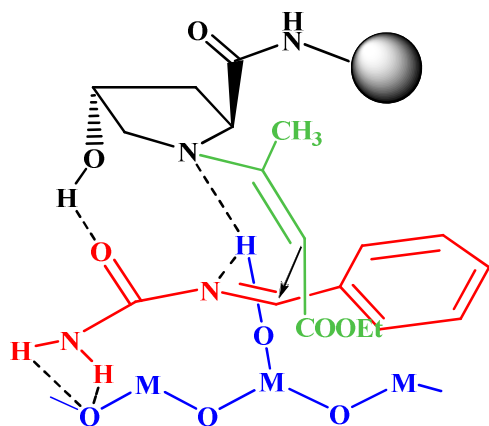


Рис. 5. Возможное переходное состояние в асимметрической реакции Биджинелли в присутствии индуктора **27** и нанooksида

Кроме того, уменьшается вероятность блокирования кето-группы ацетоуксусного эфира, участвующей в образовании ключевого хирального интермедиата, активными центрами поверхности нанooksида.

Мы предполагаем, что ключевой ролью нанooksида является создание дополнительных стерических затруднений в переходном состоянии асимметрической реакции, что благоприятствует образованию

в результате реакции (*R*)-энантиомера соединения **21**. Сопоставимое влияние наноразмерных и некоторых массивных оксидов на стереоселективность реакции Биджинелли подтверждает отсутствие ведущей роли поверхности в ключевой стадии асимметрической реакции - образовании хирального интермедиата между **27** и ацетоуксусным эфиром. Возможно, протоны Бренстедовских кислотных центров на

поверхности нанooksида дополнительно активируют иминный фрагмент енамина и атом азота пирролидинового цикла хирального индуктора.

Таким образом, нанooksиды металлов и кремния способны положительно влиять на хемо- и стереоселективность реакции Биджинелли, что может быть использовано для разработки методов синтеза новых лекарственных препаратов, а также для разработки новых технологий получения известных лекарственных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что изученные наноразмерные оксиды металлов положительно влияют на хемоселективность реакций Ганча, Кневенагеля и Биджинелли, что обусловлено активацией исходных реагентов, а также интермедиатов исследуемых реакций на активных центрах поверхности нанooksидов.

2. С использованием нанooksида алюминия разработаны новые методы синтеза кардиотропных препаратов: нифедипин с выходом 87%, нитрендипин рацемат – четырехкомпонентный метод с выходом 61% и постадийный общепринятый метод с выходом 96 - 98%, а также халконов – интермедиатов синтеза нитрендипина, фелодипина и нисолдипина с выходом 53-96%. В отличие от известных, метод характеризуется высокими выходами целевых продуктов, мягкими условиями и возможностью многократного использования катализатора.

3. Впервые показано, что наноразмерные оксиды магния и алюминия способны повышать эффективность хиральных индукторов в реакции Ганча. Совместное их использование с производными *D*-цинхонидина позволило разработать подходы к неопisanному ранее в литературе стереоселективному синтезу нитрендипина.

4. Методом спектроскопии ЯМР¹H установлено, что в условиях катализа нанooksидами, реакция Биджинелли наряду с общепринятым путем (через *N*-ацилиминиевый ион) протекает и через образование халкона, при этом возможно образование продуктов реакции Ганча.

5. Впервые показано, что наноразмерные оксиды Al₂O₃, TiO₂, SiO₂, TiO₂-SiO₂, ZrO₂-SiO₂ являются эффективными сокатализаторами в асимметрической реакции Биджинелли, проводимой в присутствии трифторацетата (2*S*,4*R*)-4-гидроксипролил-(*S*)-1-фенилэтиламина. Лучшее одновременное влияние на хемо- и стереоселективность синтеза этилового эфира 6-метил-4-фенил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты показал двойной нанooksид TiO₂-SiO₂ (выход 92%, *ee* 66%). Наибольшее увеличение энантиомерного избытка с 39 до 72% в пользу (*R*)-энантиомера получено в присутствии двойного нанooksида ZrO₂-SiO₂.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. Федорова, О.В. Каталитическое действие наноразмерных оксидов металлов на реакцию Ганча [Текст] / О.В. Федорова, О.В. Корякова, М.С. Валова, И.Г. Овчинникова, Ю.А. Титова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Кинетика и катализ. - 2010.- Т. 51. № 4. - С. 590-596.

2. Федорова, О.В. Исследование каталитического действия наноразмерных оксидов металлов на реакцию Биджинелли [Текст] / О.В. Федорова, М.С. Валова, Ю.А. Титова, И.Г. Овчинникова, А.Н. Гришаков, М.А. Уймин, А.А. Мысик, А.Е. Ермаков, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Кинетика и катализ. - 2011.- Т. 52. № 2. - С. 234-241.

3. Титова, Ю.А. Каталитическое действие наноразмерных оксидов металлов на реакцию Кневенагеля [Текст] / Ю.А. Титова, О.В. Федорова, И.Г. Овчинникова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин. // Журнал прикладной химии. – 2012. – Т. 85. №4. –С. 641-645.

4. Shibasaki, M. Catalysis and multi-component reactions [Text] / M. Shibasaki, M. Yus, S. Bremner, E. Comer, G. Shore, S. Morin, M.G Organ, Erik Van der Eycken, E. Merkul, D. Dorsch, Th. J J Müller, S.V. Ryabukhin, E.N. Ostapchuk, A.S Plaskon, D. M. Volochnyuk, A.N. Shivanyuk, A.A. Tolmachev, H. Sheibani, M. Babaie, S. Behzadi, M. Dabiri, M.Bahramnejad, S.Bashiribod, R. Hekmatshoar, S. Sadjadi, M. Khorasani, A.I. Polyakov, V.A. Eryomina, L.A. Medvedeva, N.I. Tihonova, A.V. Listratova, L.G. Voskressensky, Z. Esfandiarpour, J.A. Titova, O.V. Fedorova, I.G. Ovchinnikova, M.S. Valova, O.V. Koryakova, G.L. Rusinov, V.N. Charushin. // Adv. Exp. Med. Biol. – 2011. - V. 699. - PP. 1-29.

Другие публикации

5. Федорова, О.В. Разработка селективных и энантиоселективных процессов получения кардиотропных препаратов нифедипинового ряда [Текст] / О.В. Федорова, Ю.А. Титова, М.С. Валова, С.С. Жидовинов, И.Г. Овчинникова, Г.Л. Русинов. // В кн. «Региональный конкурс РФФИ «УРАЛ», Свердловская область, Результаты научных работ, полученные за 2008 год». Екатеринбург. - 2009. - С.161-162.

6. Титова, Ю.А. Изучение влияния наноразмерных оксидов металлов на регио- и стереоселективность реакции Ганча [Текст] / Ю.А. Титова, М.С. Валова, О.В. Корякова, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин.// В кн. «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа». – Екатеринбург. – 2010. - С. 108-116.

7. Титова, Ю.А. Разработка регио- и стереоселективных методов синтеза нифедипина и его аналогов [Текст] / Ю.А. Титова, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов // Материалы XI молодежной конференции по органической химии. Екатеринбург.- 2008. - С. 201 – 203.

8. Титова Ю.А. Разработка новых методов синтеза и анализа кардиотропных препаратов нифедипинового ряда [Текст] / Ю.А. Титова, О.В. Федорова, И.Г. Овчинникова, А.Н. Гришаков, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин // Тезисы докладов ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург. - 2009. - С. 117 – 119.

9. Titova, J.A. Research of nanosized metal oxide action on regio- and stereoselectivity of the multicomponent Hantzsch reaction [Text] / J.A. Titova, O.V. Fedorova, I.G. Ovchinnikova, M.S. Valova, O.V. Koryakova, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // Abstracts of the IV International Conference on Multi Component Reactions and related chemistry. - Ekaterinburg. - 2009. - PS 44.

10. Titova, J.A. Research of the mechanism of nanosized metal oxide action on regio- and stereoselectivity of the Hantzsch reaction [Text] / J.A. Titova, O.V. Fedorova, I.G.

Ovchinnikova, M.S. Valova, O.V. Koryakova, G.L. Rusinov, V.N. Charushin // Abstracts of the VIII International Conference on Mechanisms of Catalytic Reactions. - Novosibirsk. - 2009. - PP-I-95.

11. Вало́ва, М.С. Изучение механизма каталитического действия наноразмерных оксидов методами ИК-спектроскопии [Текст] / М.С. Вало́ва, Ю.А. Ти́това, О.В. Ко́рякова, И.Г. Овчи́нникова, О.В. Фе́дорова, Г.Л. Ру́синов // Тезисы докладов II Всероссийской школы-конференции молодых ученых «Функциональные наноматериалы в катализе и энергетике». - Екатеринбург. - 2010. - С. 97-98.

12. Ти́това, Ю.А. Новые возможности гетерогенного катализа реакции Биджинелли [Текст] / Ю.А. Ти́това, М.С. Вало́ва, С.С. Жи́довинов, И.Г. Овчи́нникова, О.В. Фе́дорова, Г.Л. Ру́синов // Материалы XII молодежной конференции по органической химии. - Иваново. - 2009. - С. 169-170.

13. Ти́това, Ю.А. Исследование влияния нанооксидов $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ на региоселективность мультикомпонентных реакций [Текст] / Ю.А. Ти́това, О.В. Фе́дорова, Г.Л. Ру́синов, В.Н. Ча́рушин, О.А. Алиси́енок, А.С. Ла́вицкая, А.Н. Мура́шкевич // Abstracts of the International symposium on Advanced Sciences in Organic Synthesis. - Miskhor, Crimea. - 2010. - С. 203.

14. Фе́дорова, О.В. Новые подходы к регио- и стереоселективному синтезу замещенных дигидропиридинов и дигидропиримидинов [Текст] / О.В. Фе́дорова, Ю.А. Ти́това, С.С. Жи́довинов, Г.Л. Ру́синов, В.Н. Ча́рушин // Материалы второй международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Железноводск. - 2011. - С. 245.

15. Titova, J. Effects of nanosized metal oxides on regio- and stereo-features for the synthesis of dihydroazolopyrimidines [Text] / J. Titova, S. Zhidovinov, O. Fedorova, G. Rusinov, O. Alisiyonok, A. Lavitskaya, A. Murashkevich, I. Zharsky, V. Charushin // Abstracts of the V International Conference on Multi-Component Reactions and related chemistry. - Hangzhou, China. - 2011. - P 36.

16. Titova, Yu.A. Research of nanosized metal oxide action on stereoselectivity of the Biginelly reaction [Text] / Yu.A. Titova, O.V. Fedorova, A.Yu. Vigorov, V.P. Krasnov, G.L. Rusinov. // Materials of the III International research and practice conference “European Science and Technology”. - Munich. - 2012. - Vol. 1. - P. 82–85.

17. Ти́това, Ю.А. Наноразмерные оксиды металлов и элементов – новые катализаторы асимметрического синтеза дигидропиримидинов [Текст] / Ю.А. Ти́това, А.Ю. Ви́горов, О.В. Фе́дорова, А.Н. Мура́шкевич, Г.Л. Ру́синов, В.П. Кра́сннов, В.Н. Ча́рушин // Материалы IX всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии. - Уфа. - 2013. - С. 297-298.

18. Titova, Yu. Studying of nanosized metal oxide action on stereoselectivity of the Biginelly reaction [Text] / Yu. Titova, O. Fedorova, O. Zabelina, G. Rusinov, A. Vigorov, V. Krasnov, V. Charushin // Materials of the 10th Congress on catalysis applied to fine chemicals. - Turku, Finland. - 2013. - P 33.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность:

- директору ИОС УрО РАН, академику Чарушину В.Н. и к.х.н. Русинову Г.Л. за внимание и содействие в выполнении работы;*
- к.х.н. Федоровой О.В. за руководство и поддержку при выполнении и написании работы;*
- к.х.н. Овчинниковой И.Г. за ценные советы и консультации, а также за участие в обсуждении результатов;*
- к.х.н. Вигорову А.Ю., д.х.н., профессору Краснову В.П. за плодотворное сотрудничество;*
- к.х.н. Гришакову А.Н., к.х.н. Забелиной О.Н., Топоровой М.С. за проведение ВЭЖХ исследований;*
- к.х.н. Коряковой О.В. и Валовой М.С. за проведение ИК исследований;*
- к.х.н. Кодессу М.И., Ежиковой М.А., Маточкиной Е.Г., к.х.н. Баженовой Л.Н., Щур И.В., Сомовой Л.М. за проведение физико-химических исследований;*
- к.х.н. Слепухину П.А. за проведение рентгено-структурных исследований;*
- д.ф.-м.н. Ермакову А.Е., к.ф.-м.н. Уймину М.А., д.т.н. Мурашкевич А.Н. и к.х.н. Кривцову И.В. за предоставленные образцы наноксидов;*
- к.ф.-м.н. Дружинину А.В. за техническую поддержку;*
- сотрудникам лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН за ценные советы и дискуссии по работе.*